Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Matthes.)

Ein Beitrag zur Klinik und Hämatologie des familiären hämolytischen Ikterus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Willy Strüver
aus Aerzen bei Hameln.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1914.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
22. Juli 1914.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Herr Geheimrat Professor Dr. Matthes.

In Dankbarkeit meinen lieben Eltern.

In der letzten Zeit kamen an unserer Klinik vier Fälle von sogenanntem familiären hämolytischen Ikterus zur Beobachtung. Bei dem lebhaften Interesse, welches diese recht seltene Krankheitsform gerade in den letzten Jahren gefunden hat, und bei der Differenz der Ansichten, die betreffs der Symptomatologie noch in einer ganzen Reihe von Punkten besteht, schien es uns nicht überflüssig, unsere Beobachtungen zu publizieren. Um nicht zu ausführlich werden zu müssen, wollen wir zunächst die Krankengeschichten in großen Zügen geben. Daran soll sich eine genauere vergleichende Besprechung von Beobachtungen anschließen, die uns an unseren Kranken besonders bemerkenswert erschienen. Endlich sollen die Resultate einer Reihe von serologischen und hämatologischen Untersuchungen etwas breiter ausgeführt werden.

1. M. H., Dienstmädchen, 20 Jahre alt, wird am 4. Juni 1913 in die Klinik aufgenommen, weil sie schon seit einigen Wochen bei der Arbeit leicht ermüdet und auffallend blaß gewesen sei.

Der Vater lebt, er leidet an Kurzatmigkeit und angeblich an Gallensteinen. Auf genaueres Befragen gibt die Patientin später an, daß ihr Vater von jeher gelb ausgesehen habe, ohne Schmerzanfälle gehabt zu

haben. Er sei nie besonders kräftig gewesen, habe aber stets arbeiten können. Die Mutter sei dreiviertel Jahr nach Geburt der Patientin an Schwindsucht gestorben; ein Bruder sei in frühen Jahren an Diphtherie gestorben, nur ein Bruder lebe und sei gesund; er sei Soldat gewesen. Außer ihrem Vater habe niemand in der Familie Gelbsucht oder auffallende Blässe gehabt. Durch den Vater selber, der in die Klinik bestellt wurde, wurden diese Angaben der Patientin bestätigt und dahin erweitert, daß auch von den Geschwistern des Vaters und von seinen Eltern keiner in seinem Aussehen irgendwie von der Norm abgewichen sei. Als Kind hatte die Patientin, welche in ärmlichen Verhältnissen aufwuchs, die englische Krankheit, Masern und Influenza. Mit neun Jahren bekam sie einen Blutsturz, wobei eine ganze Waschschüssel voll schwärzlichen, klumpigen Blutes zu Tage gefördert wurde. Nach dieser einmaligen stärkeren Blutentleerung habe sie noch längere Zeit kleinere Mengen ausgehustet, so daß es sich wohl um eine Hämoptoe gehandelt hat. Sie habe seit der Zeit immer Stiche im Rücken, besonders auf der linken Seite. Seit damals habe sie auch häufig morgens grünlich gefärbten Auswurf. Vor einigen Jahren sei sie vier Wochen, angeblich an einem Magengeschwür, bettlägerig gewesen; auch hierbei habe sie Blut entleert. Sie kann aber mit Bestimmtheit angeben, daß sie das Blut ausgehustet und nicht erbrochen habe. Sie hatte dabei drückende Schmerzen in der

linken Oberbauchgegend. Diese Schmerzen habe sie bis heute nicht ganz verloren, sondern von Zeit zu Zeit, allerdings in geringerem Maße, immer wieder gehabt. Vor einigen Tagen seien die Beschwerden aber wieder wesentlich stärker geworden; sie habe deshalb den Arzt consultiert, der dann die Aufnahme veranlaßte. Sie sei von jeher schwächlich gewesen und leicht ermüdet, schon als Schulkind und späterhin als Plätterin und Dienstmädchen. Sie habe immer blaß ausgesehen und sei des öfteren wegen ihrer Bleichsucht behandelt. Bestimmtere Angaben über den Beginn ihrer Krankheit kann sie nicht machen.

Es handelt sich um eine untermittelgroße Patientin. Der Ernährungszustand ist leidlich gut, der Knochenbau ist grazil. Die Hautfarbe ist blaßgelblich, etwa so, wie bei perniziöser Anämie. Die Skleren sind ebenfalls deutlich gelblich gefärbt und anämisch. Nase und Ohren zeigen keine Veränderungen. Starke Zahnkaries; ein großer Teil der Zähne fehlt. Die Zunge ist nicht belegt. Außer Anämie weisen die Hals- und Rachenorgane keinen pathologischen Befund auf. Der Thorax ist symmetrisch gebaut, gut gewölbt und zeigt keine Deformitäten. Die Erweiterung bei der Atmung ist beiderseits gleichmäßig. Die Lungengrenzen stehen an normaler Stelle und sind überall gut verschieblich. Ueber der linken Fossa supraclavicularis und supraspinata eine leichte Schallverkürzung. Auscultatorisch überall vesiculäres Atmen, nirgends Rhonchi. Die Röntgenaufnahme ergibt eine

Abschattung der linken Spitze. Die Bronchialzeichnung ist verstärkt, in der Hilusgegend einige nicht scharf abgesetzte, intensivere Trübungen. Das Sputum ist äußerst spärlich, schleimig; Tuberkelbazillen wurden nie gefunden. Das Herz zeigt normale Größe, regelmäßige Aktion. An allen Ostien ein systolisches Geräusch, das in seiner Intensität wechselt. Nonnensausen. Blutdruck zwischen 105—110 Hg nach Riva-Rocci.

Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Das Abdomen ist im Ganzen weich, nicht gespannt und schmerzfrei. In der linken oberen Bauchhälfte fühlt man einen großen, derben Tumor mit glatter Oberfläche, rundlicher, glattrandiger Begrenzung, der bei der Atmung nach rechts unten abwärts steigt. An seinem unteren Rande ist eine deutliche Incisur zu fühlen. Die Dämpfung geht direkt in die Milzdämpfung über. Es handelt sich also um die stark vergrößerte Milz. Sie überragt den Rippenbogen um mindestens drei Querfingerbreite. Die Leber ist nicht vergrößert und nicht schmerzhaft. Eine Magenausheberung nach Probefrühstück ergibt freie HCl und 30 Gesamtacidität. Im Mageninhalt kein Blut. Nach fleischfreier Kost fallen eine Reihe von Stuhluntersuchungen auf Blut negativ aus. Parasiteneier wurden nicht gefunden. Entfärbung des Stuhles war niemals zu konstatieren. An der Haut und im Augenhintergrund keine Blutungen. Keine Lymphdrüsenschwellungen.

Der Befund des Nervensystems ist ein durchaus normaler und soll deshalb in den Einzelheiten nicht gegeben werden.

Krankheitsverlauf: Unmittelbar nach der Aufnahme in die Klinik entwickelte sich bei der Patientin unter Fieberanstieg eine Angina mit zuerst folliculären, dann confluierenden gelblichen Belägen, die von den Tonsillen auch auf die Gaumenbögen übergriffen. Untersuchung auf Diphtheriebazillen ergab ein negatives Resultat, dagegen ließen sich in Ausstrichen massenhaft Streptokokken nachweisen. Die Patientin machte einen schwerkranken Eindruck. Die Beläge wurden weiterhin mißfarben, stark stinkend. Die Patientin bekam des öfteren Schüttelfröste mit Ansteigen der Temperatur bis gegen 41°. In der Zwischenzeit bestand ein unregelmäßig remittierendes Fieber. Die Milz schwoll erheblich an, Blutkulturen blieben steril. So dauerte der Zustand 29 Tage, d. h. beträchtlich über die Abheilung der Rachenaffektion hinaus. Es wurde deshalb die Diagnose auf Sepsis gestellt. Es erfolgte dann ganz plötzlich Entfieberung, die dauernd blieb. Auch eine recht erhebliche Albuminurie bis zu $^1/_2$‰ Albumen nach Esbach, mit reichlicher Cylindrurie ging schnell zurück und die Milz verkleinerte sich. Während der Erkrankung bestand eine erhebliche Anämie. Die Erythrozyten schwankten zwischen 1 900 000 und 2 300 000, der Hämoglobingehalt zwischen 35 und 40% nach Sahli, die Leukozytenwerte bewegten sich zwischen 4600 und 7400.

Nach der Entfieberung trat bei der Patientin insofern Erholung ein, als sie recht erheblich an Körpergewicht zunahm und zwar von 43,1 kg bis 57 kg. Die Milzschwellung und die Anämie, von welcher man anfangs nicht wußte, wie weit sie auf dem schweren septischen Zustand, der ja unmittelbar nach der Aufnahme in die Klinik einsetzte, beruhte, blieb dagegen bestehen. Allerdings war auch hier insofern eine Besserung zu verzeichnen, als die Erythrozytenwerte von etwa 2 Mill. auf 3 Mill. in die Höhe gingen und auch der Hämoglobingehalt eine Steigerung von 35% auf 50—60% erfuhr. Das ganze Krankheitsbild wurde aber mit der Zeit vollständig stationär. Auffallend waren die Beschwerden der Patientin. Während sie sich oft tagelang relativ gesund fühlte, war sie an anderen Tagen äußerst matt und hinfällig. Gewöhnlich bestanden dann die schon seit Jahren geklagten drückenden Schmerzen in der Magengegend, die früher wegen der gelegentlichen Hämoptoe zu der Diagnose Magengeschwür geführt hatten. Da jedoch der Stuhl dauernd frei von Blut war, da außerdem die Milz deutlich druckempfindlich war, so kamen wir zu der Diagnose der Milzkrisen und zu der Vermutung, daß es sich um einen hämolytischen Ikterus handelte. Wir bestellten darauf den Vater der Kranken und konnten an ihm folgenden Befund erheben.

2. H., Vater, Schuster, 59 Jahre alt.

Der Patient gibt an, daß ihm der Militärarzt bei

seiner Stellung zum Militärdienst gesagt habe, er leide an chronischer Gelbsucht. Er sei deshalb für dienstunbrauchbar erklärt. Vielleicht sei er schon früher gelb gewesen, ohne daß es ihm aufgefallen sei. Beschwerden irgendwelcher Art, besonders Leibschmerzen, habe er nie gehabt. Nur sei er von Kindheit an etwas schwächlich gewesen und habe deshalb den leichten Beruf eines Schusters ergriffen. Seit einigen Jahren sei er ein wenig kurzatmig geworden und leide etwas an Husten und Auswurf.

Es handelt sich um einen übermittelgroßen Mann von grazilem Knochenbau. Die Muskulatur ist schwächlich, das Fettpolster gering. Die gesamte Haut zeigt eine braungelbe Verfärbung, die besonders im Gesicht und an den Skleren auffällig ist. Die Submaxillardrüsen sind etwas geschwellt, sonst keine Lymphdrüsenschwellung. Es besteht ein mäßiges Emphysem mit leichter trockener Bronchitis in den abhängigen Partien. Die Lungenspitzen sind frei. Das Herz ist von normaler Größe; die Töne sind rein. Die Action ist regelmäßig. Der Puls ist kräftig, regelmäßig, nicht beschleunigt.

Urin ist frei von Eiweiß und Zucker.

Der Befund des Nervensystems ist ein durchaus normaler.

Die Milz ist erheblich vergrößert. Man fühlt sie als einen derben Tumor von glatter Oberfläche. Der Rand ist etwas verdickt, läßt deutlich die Incisur erkennen. Bei der Respiration ist die Milz gut ver-

schieblich. Sie ist so groß, daß sie fast den Nabel erreicht. Die Leber zeigt keinerlei Veränderung in Größe und Consistenz.

Da der Patient sich vollständig gesund fühlte, so war er nicht dazu zu bewegen, zur Beobachtung in der Klinik zu bleiben.

3. K. M., 50 Jahre alt. Gibt an, daß beide Eltern an Altersschwäche gestorben sind. Eine Schwester ist einer Lungenblutung erlegen, eine zweite Schwester und zwei Brüder sind gesund und zeigen kein blasses Aussehen. Ihr Mann ist im 33. Lebensjahr an einer unbekannten Krankheit gestorben. Die Patientin hat vier Kinder, von denen drei vollständig gesund sind. Eine Tochter war 1911 in der Behandlung der Klinik mit der Diagnose perniciöse Anämie. Als Kind ist die Patientin nie ernsthaft krank gewesen. Die Menses stellten sich mit 18 Jahren ein und waren immer regelmäßig. Sie war jedoch immer bleichsüchtig. Wann diese Bleichsucht begonnen hat, kann sie nicht bestimmt sagen. Im Jahre 1910 fühlte sich die Patientin äußerst schwach, elend, hatte schlechten Appetit, Atemnot und Herzbeschwerden. Ihre Beine waren am Abend geschwollen; die Schwellung ging aber bei Bettruhe bis zum Morgen zurück. Damals begab sich Patientin in poliklinische Behandlung. Die Beschwerden besserten sich, und sie fühlte sich mehr als ein Jahr leidlich wohl und war wieder zu leichter Arbeit fähig. Etwa vor vier Monaten traten die alten Beschwerden

wieder auf: Brausen im Kopf, Schwindel, Schwellung der Beine, große Mattigkeit. Am 9. 4. 1912 wurde sie der Klink überwiesen und am 13. 6. 1912 gebessert entlassen. Die Diagnose wurde auf perniciöse Anämie gestellt.

Aus der damaligen Krankengeschichte seien folgende Daten noch gegeben:

Mittelgroße Frau von gutem Knochenbau, in leidlichem Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute extrem blaß mit ikterischem Ton. Ueberall vereinzelte kleine Hautblutungen, auch im Augenhintergrund vereinzelte Hämorrhagien. Keine Lymphdrüsenschwellung. Lungenbefund normal. Das Herz ist nicht vergrößert, der Spitzenstoß ist im 5. Intercostalraum an gewöhnlicher Stelle eben palpabel. Man hört über dem ganzen Herzen und über der Aorta ein lautes blasendes, systolisches Geräusch. Die Herzaktion ist regelmäßig, beschleunigt. Der Puls ist mäßig gefüllt, etwas schnell. Seine Frequenz bewegt sich zwischen 100—120. Die Leber ist nicht vergrößert, von glatter Oberfläche und scharfem Rand. Es besteht ein mäßig großer Milztumor, der sich nicht sehr derb anfühlt. Im Magensaft nach Probefrühstück keine freie HCl, 50 Gesamtacidität, keine Milchsäure, kein Blut. Im Stuhl, der stets normal gefärbt war, kein Blut und keine Parasiteneier.

Im Urin kein Eiweiß, kein Zucker, und kein

Gallenfarbstoff. Urobilin und Urobilinogen stark positiv.

Der Befund des Nervensystems ist ein normaler.

Der Blutbefund bei der Aufnahme: 1 100 000 Erythrozyten, 3 000 Leukozyten, 20% Hämoglobin nach Sahli.

Unter Arsendarreichung und nach intramuskulären Blutinjektionen Besserung. Bei der Entlassung 3 100 000 Erythrocyten, 4000 Leukozyten, 59% Hämoglobin. Nach ihrer Entlassung aus der Klinik fühlte sich die Patientin nicht vollständig wohl, sie war matt und hatte bei schwerer Arbeit starkes Herzklopfen. Ab und zu litt sie an Schwindel und Erbrechen. Der Appetit war meistens schlecht. In der letzten Zeit nahmen ihre Beschwerden zu, Schmerzen in den Beinen, wenn sie gegangen ist, Herzklopfen nach leichten Anstrengungen, ab und zu Krämpfe in Händen und Beinen. Deshalb wurde sie am 10. 2. 1913 von Neuem in die Klinik aufgenommen und blieb bis zum 10. 6. 1913.

Der objektive Befund war in allen wesentlichen Zügen derselbe, wie im Jahre vorher, nur ließ sich kein Milztumor mehr nachweisen. Als Blutbefund ist bei der Aufnahme folgendes notiert: Erythrozyten 1 490 000, Leukozyten 3200, Hämoglobin 30%. Im gefärbten Blutbild hochgradige Poikilozytose und Anisozytose, Polychromatophilie, vereinzelte Normoblasten, die sehr häufig basophil sind.

Unter derselben Behandlung wie früher besserte sich der Blutbefund. Bei der Entlassung war die Zahl der Erythrozyten auf 2 390 000 gestiegen, das Hämoglobin auf 65% nach Sahli. Das Körpergewicht hatte um 9 kg zugenommen. Das subjektive Befinden war ein sehr gutes. Wir haben seitdem die Patientin mehrmals gesehen, zuletzt noch vor wenigen Wochen. Wir haben hierbei feststellen können, daß bei Fortdauer der Anämie, des Milztumors, des Subicterus und der noch zu schildernden Blutveränderungen, der Gesundheitszustand ein recht günstiger war. Sie war gut genährt und gab an, daß sie zwar zu schwerer Arbeit nicht fähig sei, aber, wenn sie sich etwas schone, vollständig beschwerdefrei sei. Es wurde bei dieser Gelegenheit auch eine Röntgenaufnahme gemacht, welche starke Bronchialzeichnung und einige verkalkte Drüsen in der Hilusgegend ergab. Die Lungenspitzen waren frei von Veränderungen. Hautblutungen und Blutungen im Augenhintergrund, welche zur Zeit der Verschlechterung ihres Zustandes festgestellt wurden, kamen nicht wieder zur Beobachtung.

4. A. M., Dienstmädchen, 19 Jahre alt, Tochter der letzten Patientin wurde am 9. 8. 1911 in die Klinik aufgenommen. Sie machte als Kind Masern, Scharlach, Diphtherie und Keuchhusten durch. Als sie vier Jahre alt war, wurde zum ersten Male bei ihr Gelbsucht festgestellt, die nach einiger Zeit wieder verschwand und im 8. Lebensjahr wieder auftrat.

Das Allgemeinbefinden sei damals sehr schlecht gewesen. Sie sei appetitlos und matt gewesen und sei abgemagert. Ihr Zustand habe sich dann wieder gebessert und sei bis 4 Wochen vor ihrer Aufnahme leidlich gut geblieben. Die letzte Verschlechterung setzte ein mit Kopfschmerzen, starkem Erbrechen, Herzklopfen bei Anstrengung, wiederholtem und reichlichem Nasenbluten. Die Eßlust verschwand, die Kranke fühlte sich schwächer und schwächer und suchte deshalb den Arzt auf, der sie der Klinik überwies.

Es handelt sich um eine kleine, grazil gebaute, muskelschwache Patientin. Der Ernährungszustand ist leidlich. Die Hautfarbe ist blaßgelblich, auch die Skleren zeigen eine gelbe Verfärbung. Hautblutungen und Blutungen im Augenhintergrund wurden nicht gefunden. Die Hals- und Inguinaldrüsen sind etwas geschwollen. An den unteren Extremitäten ein mäßiges Oedem. Die Knochen sind nirgends druckempfindlich. Nase und Mundhöhle sind ohne Besonderheiten. Der Brustkorb ist entsprechend der Größe der Patientin gut entwickelt, normal configuriert. Die Atemexkursionen sind ergiebig und beiderseits gleichmäßig. Ueber der linken Spitze besteht leichte Schallverkürzung. Auf der Höhe des Inspiriums ist vereinzeltes Knacken zu hören. Gröbere Veränderungen des Atemgeräusches sind nicht festzustellen. Im übrigen ist der Lungenbefund normal. Auf der Röntgenplatte sind beide Lungenspitzen gleichmäßig etwas getrübt. Die Bronchial-

zeichnung ist leicht verstärkt. Beiderseits sind in der Hilusgegend je zwei etwa erbsengroße, rundliche, intensivere Schatten sichtbar, die indurierten Lymphdrüsen entsprechen. Das Herz ist etwas nach rechts, deutlicher nach links verbreitert, wie Perkussion und Röntgenaufnahme übereinstimmend ergeben. An der Spitze ist ein systolisches Geräusch zu hören, der zweite Pulmonalton ist akzentuiert. Sonst sind die Herztöne rein. Die Pulsfrequenz ist leicht gesteigert, etwa zwischen 90 und 110. Der Puls ist regulär, mäßig gefüllt und gespannt. Der Blutdruck beträgt 105 mm Hg nach Riva-Rocci.

Urin ist frei von Eiweiß, Zucker und Gallenfarbstoff, Urobilin und Urobilinogen positiv.

Das Abdomen wird in seinen linken oberen Abschnitten durch einen großen, derben, schmerzlosen Milztumor mit glatter Oberfläche ausgefüllt, der bis zur Nabelgegend herabreicht. Der convexe, nach unten gerichtete Rand ist derb und glatt. Die Leber ist nicht vergrößert, ihr Rand elastisch und scharf.

Das Nervensystem zeigt einen durchweg normalen Befund.

Die Ausheberung des Magens nach Probefrühstück ergab 10 freie HCl, 27 Gesamtacidität, keine Milchsäure, kein Blut. Im Stuhl wurden keine Parasiteneier und nach fleischfreier Ernährung kein Blut festgestellt.

Ueber den Blutbefund wurde folgendes notiert: Bei der Aufnahme 1 760000 Erythrozyten, 6700 Leuko-

zyten, 45% Hämoglobin nach Sahli; starke Anisozytose, mäßige Poikilozytose, keine Basophilie.

Während der Behandlung besserte sich der Zustand. Die roten Blutkörperchen stiegen auf 2800000 an, das Hämoglobin auf 50%, die weißen Blutkörperchen betrugen 8000. In der Folgezeit fühlte sich die Patientin leidlich wohl, sodaß eine klinische Behandlung nicht wieder nötig wurde. Wir hatten jedoch Gelegenheit, sie des öfteren zu sehen, weil sie ihre Mutter in deren Behandlungszeit hier besuchte. Wir konnten hierbei feststellen, daß der Ikterus anhielt. Bemerkenswert war der recht erhebliche Wechsel der Milzgröße. Am 11. 8. 1912 war palpatorisch und perkutorisch keine Milzvergrößerung festzustellen, während am 3. 4. 1914 bei unverändert gutem Befinden die Milz wieder fast den Nabel erreichte. Auch die Anämie bestand mit mäßigen Schwankungen der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes weiter fort; ebensowenig veränderte sich der Urinbefund.'

Unsere Fälle zeigen alle wesentlichen Symptome des sogenannten familiären, hämolytischen Ikterus. Zusammengefaßt sind diese in Folgendem zu suchen:

Die Erkrankung tritt familiär auf, häufig ist sie congenital. In unseren Fällen waren aus einer Familie je zwei Menschen erkrankt. Nicht selten ist bekanntlich die Zahl der Einzelfälle eine viel größere. So berichtet Minkowski[1]), der wohl der erste ist, welcher in Deutschland auf diese Krankheitsform

hingewiesen hat, über mindestens acht Erkrankungen bei Angehörigen derselben Familie, welche sich auf drei Generationen verteilen. Einen interessanten Stammbaum über eine Familie, bei der ebenfalls der hämolytische Ikterus sich durch drei Generationen verfolgen ließ, veröffentlicht v. Krannhals[2]). In solchen Fällen kann es ja keine Schwierigkeiten machen, die Familiarität festzustellen. Wenn sich die Erkrankung aber nur auf wenige Familienmitglieder beschränkt, so kann, so seltsam es auch klingen mag, die Familiarität der Aufmerksamkeit des Beobachters wohl entgehen. Man begegnet des öfteren in der Literatur der Angabe, daß der Ikterus oder die Anämie vom Kranken selber oder von seinen Angehörigen nicht beachtet worden ist. So machte bei unserem zweiten Fall erst der Arzt bei Gestellung zum Militärdienst den Kranken auf seine Gelbsucht aufmerksam. Wichtig ist ferner hierbei, daß das Befinden der Kranken häufig nicht gestört ist. Chauffard charakterisiert dieses prägnant durch die Worte: „ce sont des ictèriques plus que des malades.“ Es wird also dem Ikterus und der Anämie kein Wert beigelegt und sie werden nicht erwähnt. So sagt Lommel[3]) bei der Schilderung eines einzelnen Falles: „Bei dieser Untersuchung brachte die Patientin ihr einziges zweieinhalbjähriges Kind mit, über dessen Gesundheitszustand wir bisher nichts erfahren hatten. Das Kind war ikterisch. Damit schien es erwiesen, daß es sich bei Mutter und Kind um einen familiären hämo-

lytischen Ikterus handelte.“ Erst das Auftauchen des ebenfalls ikterischen und anämischen Kindes gab den Entscheid zur Diagnose „hereditärer hämolytischer Icterus.“

Auch bei unseren ersten beiden Fällen war die Familiarität nicht leicht festzustellen. Die Erkrankung des Vaters verbarg sich hinter der unbestimmten Angabe der Tochter, daß er an „Gallensteinen“ litte. Man muß also im Zweifelsfalle die einzelnen Familienmitglieder selber ansehen, um vor Irrtümern gesichert zu sein. Wie wichtig die Feststellung der Familiarität für die Stellung der Diagnose ist, beweist unser Fall 3. Hier war zur Zeit der Verschlimmerung das Allgemeinbefinden so schwer geschädigt, und die Bluterscheinungen waren anscheinend so charakteristisch für perniziöse Anämie, daß lange Zeit diese Erkrankung diagnostiziert wurde. Erst die Feststellung des gleichen Zustandes bei der Tochter brachte Aufklärung.

Recht wichtig für die Diagnose der Erkrankung ist ferner ihre Chronizität und Benignität. Bei unserem zweiten Fall kann man die Krankheit schon Jahrzehnte zurück verfolgen, weil hier ein ausgesprochener Ikterus vorhanden war. Bei den übrigen drei Fällen dürfen wir aus der Anamnese schließen, daß das Leiden ebenfalls lange Zeit, vielleicht von frühester Kindheit an bestand. Da der Ikterus hier viel weniger deutlich ausgesprochen war, so lautet die anamnestische Angabe nur auf Blutarmut. Die gelegentlichen Exacerbationen des Leidens werden als einfache Steigerungen

der Anämie betrachtet. Dieser exquisiten Chronizität der Erkrankung entspricht ihre Benignität. In der Literatur findet man kaum Angaben darüber, daß ein Kranker an seinem hämolytischen hereditären Ikterus gestorben sei. Anders liegen bekanntlich die Verhältnisse bei dem sogenannten acquirierten Ikterus, der einen schwereren Verlauf zeigt und gelegentlich tötlich endet. Auf dieser Benignität beruht vor allem die Wichtigkeit der Differentialdiagnose zwischen perniziöser Anämie und hämolytischem Ikterus im Stadium einer akuten Verschlechterung. Unsere Fälle 3 und 4 sind hierfür charakteristisch. Da die perniziöse Anämie gewöhnlich bis dahin ganz gesunde Menschen befällt, so ist die anamnestische Angabe, daß Blutarmut seit frühester Jugend bestanden hat, für die Diagnose des hämolytischen Ikterus nicht ohne Bedeutung.

Ein recht konstantes Symptom des hämolytischen Ikterus ist der Milztumor. Wir haben ihn bei allen unseren Fällen wenigstens zeitweise feststellen können. Auffallend ist der Wechsel der Größe des Tumors und die Unabhängigkeit der Milzschwellung vom Krankheitsverlauf. Weitaus den größten Milztumor hatte unser Fall zwei, welcher bis dahin überhaupt beschwerdefrei geblieben war. Beim vierten Fall war die Größe des Tumors dieselbe bei einer acuten Exacerbation des Leidens und einer Remission. Besonders hervorgehoben soll werden, daß zeitweise der Milztumor ganz fehlen kann, wie Fall vier zeigt.

Die Behauptung, daß die Größe des Milztumors mit der Schwere des Krankheitsbildes nicht im Zusammenhang steht, bedarf allerdings einer Einschränkung.

Ein Charakteristikum des hämolytischen Ikterus sind die sogenannten Milzkrisen, Schmerzattacken in der linken Oberbauchgegend mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Zunahme der Anämie und Abnahme der osmotischen Resitenz der roten Blutkörperchen. Solche Attacken, die bisweilen einen recht schweren Eindruck machen und ab und zu auch zum Tode geführt haben, sind gewöhnlich auch mit einer Zunahme der Milzschwellung verbunden.

Auch diese Krisen stellen kein konstantes Krankheitssymptom dar. Von unseren Patienten wies sie in ausgesprochenem Maße nur Fall 1 auf, Fall 3 andeutungsweise, Fall 2 und 4 waren sicher frei davon. Wir haben uns speziell bei unserem ersten Fall mit der Frage beschäftigt, ob nach einer solchen Milzkrise der Milztumor, die Zahl der Erythrozyten und der Hämoglobingehalt Aenderungen erfahren müssen. Wir verglichen hierbei in einer fortlaufenden Untersuchung, die sich über 8 Tage erstreckte, das Verhalten dieser Faktoren vor und nach Ablauf einer deutlich ausgesprochenen Krise. Sie erlitten keine wesentliche Aenderung. Wir möchten jedoch hierbei hervorheben, daß es sich offenbar um leichtere Milzkrisen handelte; die Patientin war schon 1—2 Tage später im Stande,

das Bett zu verlassen. Anscheinend treten also die Blutveränderungen, welche von einer größeren Zahl von Untersuchern festgestellt worden sind, nur bei einem Teil der Milzkrisen auf und zwar bei besonders schweren. Daß diese eigentümlichen Anfälle ein wichtiges, besonders differentialdiagnostisch gegenüber der perniziösen Anämie zu verwendendes Symptom darstellen, braucht wohl nicht näher ausgeführt zu werden. Bemerkenswert ist, daß bei unserer ersten Patientin die Milzkrisen als ein Magenulcus gedeutet wurden. Die falsche Diagnose war um so leichter möglich, als sie zweimal mit einer Hämoptoe zusammentrafen. Bei der Geringfügigkeit der Lungenspitzenaffektion wurde Hämatemesis angenommen. In der Literatur wird öfter von Gallensteinanfällen bei hämolytischem Ikterus gesprochen. Ob hier wirkliche Cholelithiasis vorgelegen, oder ob es sich hier nicht auch um Milzkrisen gehandelt hat, wollen wir nicht entscheiden. Jedenfalls ist die Möglichkeit einer solchen Verwechslung im Auge zu behalten.

Auch das Symptom des Ikterus, welches der Krankheit den Namen gegeben hat, ist durchaus nicht so konstant, als man hiernach annehmen könnte. Französische Autoren wollen ein präikterisch-anämisches Stadium von einem Ikterischen trennen. Das mag insofern zutreffen, als bei einer Verschlechterung des Krankheitszustandes ein vorher vielleicht nur unbedeutender Ikterus zunimmt. Wir

möchten jedoch noch einmal hervorheben, daß von unseren 4 Kranken einen wirklich ausgesprochenen Ikterus nur Fall 2 hatte und daß dieser Ikterus seit Jahren offenbar in unverminderter Stärke bestand. Bei den anderen Kranken kann man nur von einem Subikterus reden. Das Aussehen dieser Kranken ist etwa das gewisser nicht seltener Formen von perniziöser Anämie, bei denen das Hautkolorit und die Farbe der Skleren neben der Blässe einen deutlichen Stich ins Gelbliche zeigt. Bei genauerer Beobachtung kann man feststellen, daß dieser Subikterus beinahe von Tag zu Tag an Intensität wechseln kann. Bei Fall 3 ist er in der letzten Zeit, in welcher die Patientin auch sonst sich in einem guten Zustand befindet, beinahe verschwunden. Es besteht nur eine mäßige Blässe.

Recht charakteristisch für die Erkrankung ist die Anämie. Auf die Einzelheiten der Blutveränderungen soll noch näher eingegangen werden. Hier sei nur soviel hervorgehoben, daß bei den Remissionen die Erythrozyten und der Hämoglobingehalt in drei unserer Fälle nicht vollständig die Norm erreichte. Die obere Grenze waren ungefähr 3 Mill. rote Blutkörperchen und 60% Hämoglobin nach Sahli. Im Fall 2 dagegen waren, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, bei einer allerdings nur einmaligen Untersuchung Hämoglobin und Erythrozytenwerte annähernd normal. Man muß also darauf gefaßt sein, daß gelegentlich auch einmal die Anämie fehlt. Selbstverständlich

spricht ein derartiger Befund nicht gegen die Anschauung, daß beim hämolytischen Ikterus ein erhöhter Zerfall der roten Blutkörperchen vorliegt. Gesteigerter Zerfall nnd erhöhte Produktion können sich ja dabei die Wage halten. Während der Exacerbationen sanken die Zahlen zu ähnlich niederen Werten herab, wie bei der perniziösen Anämie. Auch der Blutbefund wurde dann ein recht ähnlicher wie bei dieser Erkrankung. Ebenso nähert sich, insofern als Haut- und Netzhautblutungen, (vergl. Fall 3) vorkommen können, das Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus im Stadium der Verschlimmerung dem der echten perniziösen Anämie.

Was den Urinbefund anbelangt, so können wir dem bisher Bekannten nichts Besonderes hinzufügen. Wir fanden in allen Stadien Urobilin und Urobilinogen, niemals Bilirubin.

Im Serum dagegen, welches bei allen Kranken einen tiefdunkelgelben bis braungelben Farbton hatte und sich dadurch sehr deutlich von normalen Vergleichseren unterschied, konnten wir regelmäßig nach der von Ehrlich angegebenen Methode[4]) nach Enteiweißung durch Alkohol mit der Ehrlich'schen Lösung eine starke Bilirubinreaktion erhalten.

Eine Entfärbung des Stuhles konnten wir bei unseren Patienten nie feststellen, was gegenüber der Diagnose Stein- oder katarrhalischer Ikterus von Bedeutung ist.

Endlich sei noch erwähnt, daß wir bei 3 unserer

Patienten mehrfach den Magensaft nach Probefrühstück untersucht haben. Patient 2 verweigerte die Untersuchung. Wir fanden bei Fall 1 und 4 normale Magensaftverhältnisse, bei Fall 3 Fehlen der freien Salzsäure.

Seit Chauffard festgestellt hat, daß die Resistenz der Erythrozyten beim angeborenen wie beim erworbenen hämolytischen Ikterus gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen regelmäßig herabgesetzt ist, und daran die Lehre geknüpft hat, daß man das Wesen der Erkrankung in einer Minderwertigkeit der Erythrozyten zu suchen habe, hat man dem Studium des Blutes das Hauptinteresse zugewendet. In erster Linie kommt hierbei naturgemäß das Verhalten der roten Blutkörperchen in Frage. Eine Reihe von Beobachtungen lehrte jedoch, daß ähnlich wie bei gewissen Formen der perniziösen Anämie, auch die Leukopoese bestimmte Veränderungen erleidet. Man stellte fest, daß besonders im Stadium der Verschlimmerung nicht selten Myeloblasten und Myelozyten im strömenden Blut auftraten. Von besonderem Interesse ist eine Beobachtung von Lommel (l. c.). Sie betraf eine Frau mit akuter Exacerbation des hämolytischen Ikterus in der Gravidität, bei der die Zahl der Myeloblasten bis zu 64,8% anstieg. Mit der Besserung fand ein bedeutender Rückgang bis zu 2,7% statt. Sonst wird gelegentlich eine Zunahme der großen Mononukleären und Uebergangsformen angegeben (cf. Gaisböck.[5])

Gesteigerte Werte für Eosinophilie erwähnt z. B. Lichtwitz[6]) und Gaisböck (l. c.).

Bevor wir die morphologischen Veränderungen des Blutes unserer Kranken schildern, möchten wir hervorheben, daß sich 3 von ihnen, als wir sie untersuchten, im Stadium weitgehender Remission befanden. Wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, waren allerdings die Patienten 3 und 4 vor einigen Jahren auch im Zustand akuter Verschlimmerung ihres Leidens in der Klinik, doch wurde damals die richtige Diagnose noch nicht gestellt. Es waren deshalb keine Blutpräparate aufbewahrt worden, sodaß wir lediglich auf die summarischen, nur die Erythrozytenveränderungen betreffenden Angaben der Krankengeschichte angewiesen waren. Unsere erste Patientin hatten wir allerdings Gelegenheit, in schwer krankem Zustand zu beobachten; doch war die Verschlimmerung von einer interkurrenten Erkrankung abhängig. Die Verschlimmerung ihres hämolytischen Ikterus war deshalb rein sekundärer Natur. Im Gegensatz zu einer großen Zahl anderer Untersucher waren wir also nicht in der Lage, unsere Feststellungen zur Zeit schwerer Exacerbation des hämolytischen Ikterus selber zu machen. Man wird deshalb von vornherein erwarten, daß unsere Befunde manche Differenz gegenüber anderen aufzuweisen, und es bedarf wohl keiner ausführlichen Erörterung, daß wir lediglich eine Ergänzung, nicht etwa eine Kritik der differenten Angaben unternehmen wollen.

Was die morphologischen Veränderungen der Erythrozyten anbelangt, so können wir den bereits bekannten Tatsachen nichts Wesentliches hinzufügen. Es finden sich in wechselndem Ausmaß, entsprechend dem stärkeren oder schwächeren Grade der Anämie, Anisozytose und Poikilozytose, anämische Ringformen, Polychromasie. Basophile Körnelung haben wir nicht feststellen können. Ab und zu haben wir einen Normoblasten gesehen. Nach den Angaben der Krankengeschichten waren allerdings im Fall 3 zur Zeit der Verschlimmerung zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen vorhanden, auch Polychromatophilie und basophile Körnelung wurden reichlich gefunden. Es handelt sich jedenfalls um Veränderungen, wie sie gelegentlich bei jeder schweren Erkrankung des Blutes angetroffen werden. Ueber das Verhalten der Leukozyten bei unseren Kranken mag folgende Tabelle Aufschluß geben. Es geht zunächst aus ihr hervor, daß wir Jugendformen der Leukozyten, also Myeloblasten und Myelozyten, nicht feststellen konnten. Wir glauben dies Verhalten zwanglos daraus erklären zu können, daß sich unsere Patienten in einem guten Zustande befanden. Energische Reparationsvorgänge am Blutbild sind also nicht zu erwarten. Ziemlich regelmäßig stellten wir eine Erhöhung der großen Mononukleären und Uebergangsformen fest, welche dem Blutbild ein ganz besonderes Gepräge geben. Mit Ausnahme von Fall 2 fanden wir endlich eine recht erhebliche Vermehrung der Lymphozyten, besonders der kleinen und mittelgroßen Formen. Die Leukozytenwerte bewegten sich in den Grenzen der Norm oder waren auch herabgesetzt.

Tabelle I.

Fall 1

Datum	Hb. nach Sahli	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen	% Leucocyten neutrophile	% Leucocyten eosinophile	mononukleäre und Uebergangsformen	% Lymphocyten große	% Lymphocyten kleine	Türk'sche Reizform	Normoblasten u. megaloblasten auf 200 weiße
11. VI. 13	35	2 300 000	7400	44	—	5 + 0,5	4	46	0,5	1 + 0
13. VI. 13	—	—	—	35,5	—	6,5 + 3,5	9	45,5	—	1 + 0
21. VI. 13	—	—	—	40	—	1 + 0,5	3	55	0,5	—
24. VI. 13	40	2 470 000	3800	53	—	0 + 1,5	3,5	42	—	—
8. IX. 13	60	3 170 000	2200	48,5	0,5	3 + 4	8	36	—	—
25. XI. 13	55	2 990 000	5100	58,5	1,5	3 + 0,5	1,5	35	—	—
9. III. 14	47	2 880 000	4600	32	1	5 + 2	8	52	—	—
Fall 2.										
30. XI. 13	75	4 400 000	8300	67	0,5	5 + 2,5	6,5	18	0,5	1 + 0
Fall 3.										
11. VIII 12	—	—	—	50,5	2	2 + 2	1	42	0,5	—
3. IV. 14	70	2 300 000	6200	63	1	3 + 0,5	0,5	32	—	—
19. V. 14	60	2 100 000	4000	54,5	2,5	0,5 + 1,5	1	40	—	—
Fall 4.										
11. VIII. 12	30	3 080 000	8400	56	3	3,5 + 1	4	32,5	—	1 + 0
2. IV. 14	50	2 210 000	7200	63,5	3,5	2 + 1	3,5	26,5	—	—

Man hat bisher seit Chauffard die Herabsetzung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten als ein konstantes Symptom angesehen und daraus die Berechtigung abgeleitet, hierauf eine Erklärung der Pathogenese der Krankheit zu begründen. Unter diesen Verhältnissen mußte die Feststellung, die Lommel (l. c.) bei 2 diagnostisch gesicherten Fällen von hämolytischem Ikterus machen konnte, daß nämlich auch die Resistenzherabsetzung eine inkonstante Erscheinung sei, besonders ins Gewicht fallen. Die Theorie von Chauffard mußte dadurch erschüttert werden. Nach unseren Beobachtungen können wir Lommel insofern bestätigen, als auch wir in unserem dritten Fall, trotz ausgesprochener Krankheitserscheinungen, normales Verhalten der Erythrozyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen beobachten konnten. Bei den übrigen Fällen war die Resistenzherabsetzung deutlich ausgesprochen. Wir geben unsere Resultate in folgender tabellarischer Uebersicht.

Tabelle II.

Patient	Datum der Blutuntersuchung	Gewaschene rote Blutkörperchen Patient		Kontrolle	
		H_1	H_2	H_1	H_2
1	16. XII. 13	0,6	0,44	0,46	0,38
	4. III. 14	0,52	0,44	—	—
	9. III. 14	0,5	0,42	—	—
3	3. IV. 14	0,44	0,36	0,46	0,40
	18. V. 14	0,4	0,32	—	—
4	3. IV. 14	0,66	0,42	0,46	0,40
	28. IV. 14.	0,72	0,46	—	—

Die Resistenzbestimmungen wurden nach der Technik von Hamburger ausgeführt. Wir benutzten eine Serie von Lösungen, welche fortlaufend voneinander um 0,02% Kochsalzgehalt differierten. Zu jeder Untersuchung machten wir eine Kontrolle mit Erythrozyten gesunder Personen. Wie die 3 angeführten Beispiele zeigen, stimmen unsere Resultate für die normale Resistenz mit denen anderer Untersucher überein. Sämtliche Bedingungen wurden in allen Versuchen auf das Peinlichste konstant erhalten. Es wurde stets bei derselben Tourenzahl zentrifugiert. Die gewaschenen Erythrozyten wurden mit physiologischer Kochsalzlösung auf Blutvolumen aufgefüllt. Zu je 2 ccm der verschiedenen Lösungen wurden 0,05 ccm gewaschene Blutkörperchen zugefügt. Nach 15 Minuten Stehen bei Zimmertemperatur wurde 7½ Minuten zentrifugiert und dann der Grad der Hämolyse festgestellt. Wir haben in unserer Tabelle nur den Beginn und die Vollendung der Hämolyse, also die Resistenzbreite, angegeben und mit H_1 resp. H_2 bezeichnet.

Aus der tabellarischen Uebersicht geht ohne Weiteres die Herabsetzung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten in Fall 1 und 4 hervor. In Fall 3 dagegen kann man eher von einer Steigerung sprechen. Der zweite Patient ließ sich leider nicht zu einer Blutentnahme bewegen.

Wir haben uns weiter die Frage vorgelegt, ob die Resistenz der Erythrozyten nur gegen Salzlösungen

verändert ist, oder auch gegenüber anderen Einwirkungen. Hier seien zunächst einige Versuche erwähnt, in denen wir eine Serie von Gemischen von absolutem Alcohol und destilliertem Wasser, deren Conzentration um je 1% differierte, in analoger Weise wie bei den Kochsalzversuchen auf die Erythrozyten einwirken ließen. Es ergab sich dabei, daß eine ganz ähnliche Herabsetzung der Widerstandskraft der Erythrozyten in Fall 1 und 4 wie gegenüber der hypotonischen Kochsalzlösung bestand. Fall 3 verhielt sich wie die normalen Kontrollen.

Roth[7]) gibt gelegentlich an, er habe beim Defibrinieren des Blutes die Beobachtung gemacht, daß die Erytrozyten beim hämolytischen Ikterus auch eine gesteigerte mechanische Lädierbarkeit besitzen. Wir haben diese Frage in folgender Weise zu beantworten versucht: Die Erythrozyten gleicher Blutmengen von Gesunden und unseren Kranken wurden mit physioliogischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wurden die einzelnen Proben mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiches Volumen gebracht und in jedes Glas die gleiche Anzahl von Glasperlen gegeben. Die einzelnen Proben wurden gleichzeitig in einer Schüttelmaschine geschüttelt. In bestimmten Zwischenräumen wurden Proben entnommen, zentrifugiert und Eintritt und Fortschreiten der Hämolyse festgestellt. Wir fanden hierbei keinen Unterschied der Resistenz der Erythrozyten unserer Kranken gegenüber normalen Blutkörperchen.

Auch die Widerstandskraft gegenüber thermischen Einflüssen scheint beim hämolytischen Ikterus nicht herabgesetzt. Wir erwärmten, wieder unter strenger Einhaltung gleichmäßiger Versuchsbedingungen gewaschene und in 0,9% Kochsalzlösung suspendierte Erythrozyten unserer Kranken und die Gesunder, gleichzeitig im Wasserbad. Dabei wurde mit einer Temperatur von 46° begonnen und von 10 zu 10 Minuten die Temperatur um 1° gesteigert bis auf 55°. Die Hämolyse verlief bei den Erythrozyten unserer Patienten vollständig wie bei den der normalen Kontrollen.

Endlich haben wir darauf geachtet, ob Autohämolysine im Blute vorhanden waren, wie sie Chauffard für den „ictère hémolysinique" beschreibt. Wir ließen das Blut unserer Kranken längere Zeit bei Zimmertemperatur oder im Brutschrank stehen, ohne daß eine Spur von Hämolyse eintrat. Auch wenn wir tagelang Serum und Erythrozyten im Eisschrank zusammen mit normalen Kontrollen aufbewahrten, bis endlich ber Zerfall der Blutkörperchen auftrat, erfolgte er bei den Erythrozyten unserer Kranken nicht früher und nicht stärker, als bei denen gesunder Personen. Endlich wirkt das Serum beim hämolytischen Ikterus auch auf fremde Erythrozyten nicht schädigend. Es enthält also auch keine Isolysine. Zu den gleichen negativen Resultaten über das Auftreten von Hämolysinen im Blutserum beim hämolytischen Ikterus sind bereits eins Reihe von früheren

Untersuchern gelangt. Wenn man der Anschauung von Chauffard folgt, daß das Wesen des hämolytischen Ikterus in einer angeborenen oder erworbenen Schädigung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten beruht, erscheint dies Ergebnis leicht verständlich. Es wurde aber bereits oben auf die Bedeutung der Feststellung von Lommel hingewiesen, daß diese Herabsetzung der Resistenz gelegentlich fehlen kann. Auch wir vermißten sie in einem unserer Fälle. Man wird in ihr also lediglich ein recht häufiges und diagnostisch gut verwertbares Symptom erblicken können. Zur Erklärung der Pathogenese des Krankheitsprozesses wird man die Resistenzherabsetzung nicht mehr verwenden können. Unter diesen Verhältnissen gewann für uns die Frage, ob nicht doch Hämolysine beim hämolytischen Ikterus eine Rolle spielen, erneut an Bedeutung. Es wäre ja möglich, daß diese Hämolysine in sehr geringer Menge vorhanden wären und deshalb dem Nachweis in vitro entgingen. Auch eine Komplementverarmung könnte ihren Nachweis erschweren. Die letzte Frage läßt sich sicher beantworten, wenn man komplementhaltiges Meerschweinchenserum zu Gemischen von Krankenserum und Erythrozyten hinzufügt. Wir haben solche Untersuchungen in größerer Zahl durchgeführt und dabei die Menge des zugefügten Komplementes in der üblichen Weise variiert. Die Versuche verliefen resultatlos. Der negative Ausfall der Untersuchungen auf Hämolysine im Serum beim hämolytischen Ikterus

kann also nicht auf Komplementverarmung beruhen. Die zweite Frage, ob die Menge der im Blut vorhandenen Hämolysine vielleicht so gering ist, daß sie dem Nachweis entgeht, ist natürlich nicht direkt experimentell zu entscheiden. Wir haben wenigstens versucht, ihr insofern näher zu kommen, als wir prüften, ob durch Hämolysine geschädigte Erythrozyten in ihrer osmotischen Resistenz herabgesetzt sind. Wäre dies der Fall, so könnte man die Hämolyse in den Kochsalzversuchen als das Resultat einer Summation einer unterschwelligen Hämolysinschädigung und einer Schädigung durch die hypotonische Salzlösung auffassen. Wir haben zu dieser Entscheidung Rinderserum auf Menschenerythrozyten einwirken lassen und ein Immunserum vom Kaninchen gegen Hammelerythrozyten auf dieses ihr Antigen. Wir prüften dann die Resistenz des Erythrozytenrestes in Versuchen, bei denen eine partielle Hämolyse eingetreten war, die Blutkörperchen also sicher eine Hämolysinschädigung erfahren hatten. Die vorbehandelten Blutkörperchen zeigten aber, verglichen mit unvorbehandelten, keine Herabsetzung der Resistenz. Wir haben also auf den von uns eingeschlagenen Wegen keinen Anhalt für das Vorhandensein von Hämolysinen beim hämolytischen Ikterus finden können.

In einer jüngst erschienenen Arbeit weist Chauffard[8]) auf die Bedeutung der congenitalen Lues und der latenten Tuberkulose für die Pathogenese des hämo-

lytischen Ikterus hin. Er erblickt in diesen Erkrankungen eine allerdings nicht konstante, aber sehr wichtige Krankheitsursache. Zum Beweis für seine Anschauung führt er eine Reihe von Fällen von hämolytischem Ikterus an, in denen die Kranken auf relativ kleine Mengen von Salvarsan und Tuberkulin in ungewöhnlich heftiger und, wie er meint, spezifischer Weise reagierten. Seine Patienten bekamen eine erhebliche Zunahme des Milztumors, des Ikterus und der Anämie, verbunden mit den Erscheinungen einer schweren Allgemeinreaktion. Mit dem Abklingen der Allgemeinreaktion ging der Milztumor, der Ikterus und die Anämie zurück. Besonders auffallend ist die Reaktion eines seiner Kranken, eines 30jährigen Mannes, gegenüber dem Tuberkulin. Hier genügte ein Tropfen einer Lösung 1/1000 intrakutan injiziert zur Auslösung der geschilderten starken Reaktion. Wir haben Gelegenheit genommen, bei unseren Fällen, von denen der erste Fall (Fall 1) anamnestisch mehrfach Hämoptoe gehabt hatte und sichere tuberkulöse Veränderungen auf der linken Spitze darbot, während bei den anderen Patienten (Fall 3 und 4) allerdings nur indurierte Hilusdrüsen auf der Röntgenphotographie der Lungen festzustellen waren, die Tuberkulinreaktion vorzunehmen. Mit Rücksicht auf die Veröffentlichung von Chauffard glaubten wir sehr vorsichtig vorgehen zu müssen. Fall 4 erhielt ½ mg, Fall 3 1 mg; sie reagierten nicht. Leider haben wir die Gaben nicht wiederholen und steigern können, da die Kranken

nicht zu bewegen waren, länger in der Klinik zu bleiben. Die Milzgröße, der Ikterus und die Anämie blieben unverändert. Fall 1 erhielt zuerst $^1/_2$ mg. Es stellte sich eine leichte fieberhafte Reaktion ein. Die Injektion wurde nach 2 Tagen mit 1 mg wiederholt, worauf Fieber bis über 39° und erhebliche Allgemeinerscheinungen auftraten. Auch in diesem Falle erfolgte keine Zunahme des Milztumors und des Ikterus. Ebenso blieb die Steigerung der Anämie aus. Eine Veranlassung, die Salvarsanprobe mit unseren Patienten vorzunehmen, war nicht gegeben. Es ließ sich bei ihnen kein Anhalt für eine erworbene oder ererbte Lues finden. Die Wassermann'sche Reaktion fiel bei allen negativ aus. Wir wollen auf Grund dieser wenigen negativen Angaben keine Kritik der Feststellungen von Chauffard unternehmen, sondern beschränken uns darauf, unsere Resultate anzuführen.

Fassen wir unsere Ergebnisse abschließend kurz zusammen: Der familiäre hämolytische Ikterus stellt einen wohl charakterisierten Symptomenkomplex dar, der die Aufstellung eines besonderen Krankheitsbegriffes berechtigt. Zur Erklärung der Pathogenese der Erkrankung sind jedoch die Symptome insofern nicht zu verwenden, als sie sämtlich inkonstant sind. Insbesondere trifft dies für die Bewertung der Herabsetzung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen im Sinne von Chauffard zu. Eine Herabsetzung der mechanischen und thermischen

Resistenz der Erythrozyten beim hämolytischen Ikterus konnte nicht festgestellt werden. Ein Anhalt für die Existenz von Hämolysinen wurde nicht gewonnen.

Zum Schluß meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Matthes für die gütige Ueberweisung des Themas und die Ueberlassung des Materials meinen ergebensten Dank auszusprechen. Zu ganz besonderem Dank fühle ich mich Herrn Privatdozenten Prof. Dr. Kirchheim für seine allezeit rege Anteilnahme und liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit verpflichtet.

Literatur.

1. *Minkowski:* Verhandlungen des XVIII. Kongresses für Innere Medizin. Wiesbaden 1900.
2. *v. Krannhals:* Ueber kongenitalen Ikterus mit chronischem Milztumor.
   Deutsches Archiv f. klinische Medizin Bd. 81 1904.
3. *Lommel:* Ueber die sog. „Bantische Krankheit" und den hämolytischen Ikterus.
   Deutsches Archiv f. klinische Medizin Bd. 109 1913.
4. *Abderhalden:* Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. Bd. II p 734.
5. *Gaisböck:* Beitrag zur Klinik hämolytischer Anämien mit herabgesetzter osmotischer Erythrocytenresistenz.
   Deutsches Archiv f. klinische Medizin Bd. 110 1913.
6. *Lichtwitz:* Ueber chronischen acholurischen Ikterus mit chronischer Splenomegalie.
   Deutches Archiv f. klinische Medizin Bd. 106 1912.
7. *Roth:* a Ueber die hämolytische Anämie. Deutsches Archiv f. klinische Medizin Bd. 106 1912.
   b. Zur Frage des „Ictère hémolysinique" (Chauffard).
   Deutsches Archiv f. klinische Medizin Bd. 110 1913.
8. *Chauffard*: Pathogénie de l'Ictère hémolytique congénital.
   Annales de Medécine 1914.

Lebenslauf.

Ich, *Willy August Louis Strüver,* ev. Konfession, Preusse, wurde am 11. November 1888 in Lagershausen, Kreis Northeim, als Sohn des Königl. Revierförsters *Wilhelm Strüver* und seiner Ehefrau *Emma* geb. *Mathäi* geboren.

Nach Besuch der Volksschulen in Uchte, Goslar nnd Rathlosen trat ich Ostern 1902 in das städt. Gymnasium zu Hameln ein, welches ich Ostern 1908 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Hierauf bezog ich die Universität Marburg, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Am 9. November 1910 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Das S.-S. 1909 verbrachte ich in Breslau. S.-S. 1911 studierte ich in München, kehrte darauf nach Marburg zurück und bestand hier am 15. Juli 1913 das medizinische Staatsexamen. Seitdem bin ich an der medizinischen Universitätsklinik zu Marburg als Medizinalpracticant tätig.

Meine academischen Lehrer waren:

in Marburg:

Bach, Beneke, Bielschowsky, Bonhoff, Brauer, Bruns, Disse, Esch, Friedrich, Fries, Gasser, Gürber, Hildebrand, Hohmeier, Hübner, Jahrmärker, König, Korschelt, Kraus, Kutscher, Lohmann, Matthes, Meyer, Müller, Ostmann, Richarz, Rieländer, Schenck, M. B. Schmidt, Tuczek Zangemeister, Zincke, Zumstein.

in Breslau:

Hasse, Hürthle.

in München:

Döderlein, Gebele, F. v. Müller, Pfaundler, v. Tappeiner.